

Алиева Ф.Х.

## Нарушение углеводного и липидного обмена при беременности (обзор литературы)

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера», г. Пермь

Alieva F.K.

### Abnormal carbohydrate and lipid metabolism during pregnancy (review)

#### Резюме

В статье представлены вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностики нарушений углеводного и липидного обмена при беременности. Рассмотрены основные факторы риска гестационного сахарного диабета (ГСД). Несмотря на существующие методы антенатального наблюдения и родовспоможения, число беременных с гестационным диабетом постоянно увеличивается. Выбор рационального алгоритма обследования на ранних сроках гестации позволит улучшить перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, гиперлипидемия, беременность

#### Summary

The article presents the issues of epidemiology, pathogenesis and diagnosis of abnormal carbohydrate and lipid metabolism during pregnancy. The main risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM) are demonstrated. Despite the existing methods of antenatal and delivery care, in recent years there has been an unfavorable tendency to increase the frequency of gestational diabetes. The choice of a rational research algorithm in the early stages of gestation can improve perinatal outcomes.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, hyperlipidemia, pregnancy

#### Введение

При наступлении беременности в организме женщины наблюдаются эндокринные и метаболические изменения [1,2,3]. За относительно короткий интервал времени происходит увеличение веса, количества жировой ткани и возникает физиологическая инсулинрезистентность [2]. Эти биохимические процессы характеризуются как норма беременности и являются физиологической адаптацией для вынашивания плода, обеспечения его растущих потребностей согласно сроку гестации [3]. Однако нарушение секреции инсулина или его низкий уровень во время беременности могут привести к высокому уровню глюкозы в организме с последующим развитием гестационного сахарного диабета (ГСД) [3]. Изменения в метаболизме материнских липидов являются нормальной частью гестационного процесса с ранним накоплением липидов в материнской ткани и развитием гиперлипидемии [3]. В начале беременности накопление жира происходит за счет увеличенного жирового синтеза и гиперфагии; в последнем триместре - вследствие подавленной жировой тканью активности липопротеинлипазы. Гиперлипидемия, преимущественно отмеченная повышенными уровнями триглицеридов, как следствие сниженной активности липопротеинлипазы, наблюдается к концу беременности [4].

Дефиниции: ГСД определяется как глюкозная непереносимость различного уровня тяжести обычно во втором или третьем триместре беременности (Кааја и Ronnema, 2008; Shalaye и соавт. 2010). Это временное состояние, характеризующееся непереносимостью углеводов, которая начинается или впервые распознается во время беременности (ВОЗ 1999). В прошлом в зависимости от выраженности нарушения углеводного обмена ГСД подразделялся на менее тяжелую форму — нарушение толерантности к глюкозе и тяжелую — непосредственно ГСД [5,6]. В настоящий момент, термин «нарушенная толерантность к глюкозе» во время беременности не используется, а любое нарушение углеводного обмена, впервые возникшее или выявленное во время беременности, трактуется, как ГСД [1].

Эпидемиология: В последние годы глобальная распространенность гестационного диабета приближается к значимым 10%, однако в зависимости от эффективности диагностических мероприятий в различных странах показатели могут варьировать от 1 до 14% [2,3]. Профессор G. Visser (Нидерланды) сообщил, что распространенность ГСД в 2010 году среди беременных женщин в Европе составила 20,7%, а к 2030 году установлен прогнозируемый рост заболеваемости до 49,3%. Распространенность и заболеваемость ГСД в России точно не известна, так

как эпидемиологические исследования в соответствии с международными стандартами изучения этой проблемы не проводились. По данным немногочисленных отечественных исследований, в Российской Федерации ГСД осложняет течение беременности в 2–4% случаев.

Основы патогенеза углеводного и липидного обмена при беременности: Одним из ключевых механизмов в развитии ГСД является формирование инсулинорезистентности [2,7]. Под влиянием стероидных гормонов во время беременности происходит гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к увеличению выброса инсулина [8]. Повышенная секреция гормона в организме беременной стимулирует депонирование гликогена и снижение продукции глюкозы печенью [9]. К тому же, снижается уровень аминокислот, повышается уровень триглицеридов и кетонов с накоплением жирных кислот [4,10]. В результате – усиливается катаболизм белка и ускоряется ренальный глюконеогенез. Необходимо также учитывать влияние таких специфических гормонов беременности как - плацентарный лактоген (ПЛ) и хорионический гонадотропин. ПЛ – появляется в крови с 34-36 дней после оплодотворения с постепенным увеличением секреции и достижением максимума в последние недели беременности [11]. ПЛ способствует липолизу у матери. Сопутствующий выход глицерола и жирных кислот уменьшает потребность беременной в глюкозе и аминокислотах, но сохраняет эти субстраты для плода [4]. Увеличение контринсулярных факторов по мере прогрессирования беременности ведет к увеличению потребности в инсулине на 30%, а при ГСД на 40% [11]. Все это приводит к нестабильному уровню глюкозы в крови с эпизодами гипо- гипергликемических состояний [12].

Количественные и структурные изменения в жировой ткани при беременности начинаются с 6 недели. Перераспределение жировой ткани матери происходит на протяжении всей беременности с ее увеличением вплоть до 35 недель [7,11]. Помимо депонирования жиров, жировая ткань обладает метаболической активностью, продуцируя лептин, резистин, адипонектина, ретинолсвязывающий белка-4 (RBP4), и висфатин, обладающих паракринными эффектами. При ожирении избыток адипоцитов секретирует высокое количество цитокинов (С-реактивный белок, интерлейкин-6, TNF- $\alpha$ ), которые способны повреждать инсулиновые рецепторы, что еще больше приводит к нарушению их функции и развитию ГСД [1]. У беременных с ожирением отношение шансов риска развития ГСД увеличивается до 10 раз [8,9,10,11]. Кроме того, анализ более 600 000 женщин показал, что риск ГСД в два раза выше у женщин с избыточным весом (ИМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>), в 3 раза выше у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) и в 6 раз выше у тучных женщин (ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ (Torgoni и соавт. 2009.). Рядом авторов также изучены взаимосвязи между содержанием свободных жирных кислот и продукцией глюкозы в печени [7,9,11,12]. Достоверно установлено, что повышение уровня СЖК в дальнейшем может способствовать развитию печеночной инсулинорезистентности [11]. При

этом уровень сывороточного холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) снижается к 7-й неделе беременности, а затем прогрессивно повышается до родов [12]. После родов количество сывороточных ТГ уменьшается. Авторы предположили, что механизм повышения уровня СЖК в поздние сроки гестации связан с падением у беременных инсулиночувствительности [11,12,14].

Факторы риска ГСД и нарушений липидного обмена: Следует отметить, что большинство факторов риска относятся к анамнестическим: предшествующий ГСД в предыдущие беременности, другие нарушения углеводного обмена, рождение плода с массой тела свыше 4000 г, эпизоды глюкозурии, применение гормональных контрацептивов до наступившей беременности, отягощенная наследственность по сахарному диабету, ожирение и избыточная масса тела, метаболический синдром с сопутствующей инсулинорезистентностью, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение до и во время беременности, генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях [8,9,10,11,12].

Так же к факторам риска развития ГСД относят ряд чисто акушерских состояний: осложненный акушерско-гинекологический анамнез, многоплодную беременность, многоводие во время данной беременности, применение высоких репродуктивных технологий, предыдущие перинатальные потери и даже спонтанные выкидыши, предыдущие врожденные пороки развития плода, гипертензивные осложнения в предыдущие беременности, оперативное родоразрешение. Риск повторения ГСД в последующие беременности достигает 30-84% [3,10,11].

Группы риска ГСД [15]:

Высокий риск (наличие двух и более признаков)

- СД у ближайших родственников

- Избыточный вес/ожирение или патологическая прибавка массы тела во время данной беременности

- Нарушение углеводного обмена в анамнезе (ГСД, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак)

- Глюкозурия в данную беременность;

Средний риск

- Наличие 1 и более факторов риска;

Низкий риск

- Отсутствие всех из вышеперечисленных факторов риска.

К современным факторам риска ГСД следует отнести прогрессирующее ожирение женщин репродуктивного возраста, ВРТ, применение токолитической терапии  $\beta$ -адренономиметиками [2,14,16]. Частота ГСД после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), по данным В. Краснопольского и соавторов, составляет 12,6%, что значительно выше общепопуляционных показателей по Российской Федерации. Кроме того, J. Lipshitz и соавт. (1978) был впервые описан ГСД, возникший на фоне токолитической терапии  $\beta$ -адренономиметиками, способными усиливать гликогенолиз в печени. Непосредственную связь

с риском ГСД имеет индекс массы тела (ИМТ) [10,12,17]. При увеличении ИМТ риск развития ГСД растет экспоненциально. Анализ более 600 000 женщин показало, что риск ГСД в два раза выше у женщин с лишним весом (ИМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>), в 3 раза выше у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) и в 6 раз выше у тучных женщин (ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [3].

В течение беременности происходит умеренное повышение в плазме крови общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, которые регрессируют к нормальному уровню в первые дни после рождения ребенка и связаны с эволюцией эстрогенного фона [18]. Однако гипердислипидемия может быть опосредована и иными факторами, такими как нарушение характера питания, связанного с употреблением высококалорийной пищи с повышенным содержанием углеводов и/или жиров, а также с рядом наследственных причин [19]. Ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) традиционно является одним из наиболее известных факторов риска, ассоциированных с гиперлипидемией [4]. С 1975 года, по данным ВОЗ, число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. В 2016 году более 1,9 миллиарда людей старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 миллионов страдали ожирением [15,16]. По данным ВОЗ 30 % жителей планеты имеют избыточный вес, в России избыточная масса тела и ожирение встречаются у 52% женщин. Особого внимания заслуживает ожирение во время беременности. По данным ВОЗ, распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста и, соответственно, беременных женщин составляет от 18% до 38,3% в разных странах [16,17,20].

Влияние нарушений углеводного и липидного обмена на плод и новорожденного:

Диабетическая эмбриофетопатия – клинико-лабораторный комплекс, развивающийся у детей от матерей, страдающим сахарным диабетом (СД), и включающий характерный симптомокомплекс внешнего вида и пороки развития (развивается при воздействии гипергликемии до 12 недель гестации). При ГСД диабетическая фетопатия встречается у 25 % новорожденных [20]. Основными проявлениями нарушения развития плода, возникающими при длительной гипергликемии, являются макросомия, СЗРП, врожденные аномалии [10,21]. Новорожденные от матерей с ГСД более подвержены родовым травмам, кардио-респираторным нарушениям, развитию респираторного дистресс-синдрома, асфиксии, гипертрофической кардиомиопатии [22].

Рядом авторов изучены взаимосвязи между высоким содержанием свободных жирных кислот и формированием избыточного веса плода, и особенно накоплением жировой ткани. Дети матерей с ожирением имели не только увеличение массы тела и толщины кожной складки, но и повышенное содержание +сывороточных СЖК по сравнению с детьми, родившимися у женщин с низким ИМТ [21,23]. Ожирение связано с развитием таких осложнений беременности и родов, как гестационный са-

харный диабет (ГСД), преэклампсия и кесарево сечение [24,25]. Кроме того, избыточная масса тела у матери во время беременности связана с повышенным риском возникновения аномалий развития плода, таких как дефекты формирования нервной трубки [26] и пороки сердца [27]. Некоторые авторы определяют материнское ожирение как один из факторов риска развития детского церебрального паралича [28].

Диагностика ГСД и НЮ: Своевременная диагностика ГСД представляет собой сложную задачу, поскольку в большинстве случаев заболевание протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических симптомов [5,6,23,24]. Клиническим протоколом с 2013 г. в РФ регламентировано обследование беременных с целью выявления ГСД [1]. Стандартом является двухэтапная диагностика. При обращении беременной к любому специалисту в первом триместре проводится одно из следующих исследований: оценка глюкозы венозной плазмы натощак (голод не менее 8 часов); определение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>); определение глюкозы венозной плазмы в любое время дня независимо от приема пищи [1,21,25,29,30]. При определении глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л, но < 7,0 ммоль/л устанавливается диагноз ГСД. Ко второму этапу обследования относят оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ). Всем беременным без нарушения углеводного обмена при обследовании в I триместре, проводится ОГТТ в сроке гестации 24–28 недель [1,30]. Проведение данного теста возможно и ранее при наличии высокого риска развития ГСД с повторным его проведением при отсутствии нарушения углеводного обмена по результатам первого тестирования [1,13]. У женщины подтверждается диагноз ГСД, если глюкоза венозной плазмы через час после нагрузки  $\geq 10,0$  ммоль/л (180 мг/дл) или через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозой выше или равна 8,5 ммоль/л (153 мг/дл). Вопросы о том, приносит ли сам раствор глюкозы какие-либо побочные эффекты и является ли это препятствующим фактором для проведения теста у пациенток остаются открытыми. Основными недостатками ОГТТ являются его высокая цена, длительность проведения и неприятность самой процедуры для беременной, а именно ночное голодание в течение 8–14 часов, прием раствора глюкозы и нахождение в лаборатории не менее 2–3 часов до последнего забора крови и т. д. Более простые, дешевые и подходящие для начального скрининга тесты имели бы больше преимуществ, но только лишь в том случае, если с их помощью можно было бы успешно выявлять у женщин ГСД [31,32,33].

К альтернативным способам диагностики ГСД относятся в настоящее время: исследование уровня HbA<sub>1c</sub> и глюкозы венозной плазмы, взятой независимо от времени суток и приема пищи [34,35]. УЗИ плода было предложено в качестве метода скрининга макросомии для пациенток с низким риском развития ГСД и безусловно относится к поздним срокам беременности [35]. В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA<sub>1c</sub> для диагностики СД [33,34]. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5$  % (48 ммоль/

моль). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0 % (42 ммоль/моль). Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0-6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности дальнейшей диагностики СД по уровню глюкозы крови. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы крови. Однако в результате ряда исследований определено, что оценивать уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) в III триместре беременности с целью выявления или подтверждения ГСД является неинформативным [32,36,37,38,39]. Методы скрининга и точные критерии для установки диагноза продолжают оставаться предметом разногласий и многочисленных дискуссий. Кроме этого, хорошо известно, что ГСД в основном не имеет клинических проявлений и в 50 % случаев протекает бессимптомно [3,6,13,37].

В последние годы появляются исследования по оценке индекса инсулинорезистентности (индекса Нома) при беременности [39]. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR), индекс НОМА — индекс инсулинорезистентности. Рассчитать значения индекса можно по двум формулам: индекс НОМА-IR и индекс CARO.

Индекс НОМА-IR: инсулин натощак (мкЕД/мл) \* глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. При этом норма показателя не более 2,7.

Индекс CARO: глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / инсулин натощак (мкЕД/мл) – норма не превышает 0,33.

Проводились попытки оценивать индекс Нома при беременности, в частности с целью прогнозирования развития диабетической макросомии [39]. Обнаружено, что значение индекса НОМА – IR более 7 сочетается с макросомией плода в 73 % [43]. Аналогично оценивалась концентрация С-пептида в сочетании с НОМА-IR как возможный дополнительный критерий ГСД с целью увеличения точности постановки диагноза. Также оценивался индекс Нома в I триместре в зависимости от концентрации плацентарного лактогена и плацентарного фактора роста. Корреляции при оценке указанных плацентарных гормонов и ГСД не выявлено. Однако более

высокий индекс Нома в первом триместре беременности ассоциирован с повышенным риском развития ГСД [42,43].

Уровни липидов в течение беременности у женщин с ГСД были широко изучены. В течение беременности происходит умеренное повышение в плазме крови общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, которые регрессируют к нормальному уровню в первые дни после рождения ребенка и связаны с эволюцией эстрогенного фона [18]. Однако нарастание уровня ЛПНП в I триместре беременности не является фактором риска развития гипертензивных состояний. Как показывает анализ данных литературы, физиологически протекающей беременности свойственно развитие гипотонического состояния в I триместре. Необходимо роста концентрации триглицеридов по мере увеличения срока гестации обусловлена ролью триглицеридов как важнейших носителей и формы накопления энергии. Считается, что к гипертриглицеридемии приводит повышение уровня эстрогенов при беременности, чему способствует гипопроteinемия и функциональный холестаз. При изучении липидного спектра крови во II триместре беременности выявлено возрастание уровня холестерина в крови, в то время как содержание ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов оставалось на уровне показателей пациенток в I триместре гестации. В III триместре беременности сохранялся высокий уровень в крови всех изученных фракций липидов.

## Заключение

Несмотря на существующие методы диагностики гестационного диабета, в последние годы отмечена неблагоприятная тенденция к увеличению частоты данной патологии. Выбор рационального алгоритма обследования и диагностики диабета на ранних сроках гестации позволит улучшить перинатальные исходы. Измерения липидов в сочетании с другими маркерами окислительного стресса и резистентности к инсулину, такими как цитокины, глюкоза и незаменимые жирные кислоты, могут дать полезные диагностические критерии для раннего выявления женщин с риском развития ГСД. ■

*Алиева Фатима Халеддиновна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. fatima217@mail.ru, т. 89526449111*

## Литература:

1. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» 2013 г.
2. Guariguata L., Linnenkamp U., Beagley J., Whiting R., Cho N.H. Global estimates of the prevalence of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 103: 176-185.
3. Stefanie W., Elaine C. Cunanen, Aimee A. Andag-Silva. Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus at the University of Santo Tomas Hospital. *Philippine Journal of Internal Medicine*. 2010; 1: 24-31.
4. Devlieger R., Benhalima K., Damme P., Van Assche A., Mathieu C., Mahmood T. et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward? A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.005>.

5. O'sullivan J.B. Gestational diabetes. *Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. N Engl J Med.* 1961; 264: 1082-1085. PMID: 13730123 DOI: 10.1056/NEJM196105252642104
6. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care.* 1979; 28:1039.
7. Haidari F., Jalali M.T., Shahbazian N., Haghhighzade M.A., Azadega E. Comparison of serum levels of vitamin D and inflammatory markers between women with gestational diabetes mellitus and healthy pregnant control. *Journal of family and reproductive health.* 2016; 10 (1): 1-8.
8. Erem C., Kuzu U.B., Deger O., Can G. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors in Turkish Women. *Archives of Medical Science.* 2015; 11(4):724-735.
9. Zhou S., Wang M., Zhang L. Risk factors for gestational diabetes mellitus in the population of Western China. *Epidemiology (Sunnyvale)* 2015; 5(2):1-7.
10. Ansari F. Different risk factors associated with gestational diabetes. *International journal of multidisciplinary research and development online* ISSN: 2349-4182 Print ISSN: 2349-5979 www.allsubjectjournal.com 2015; 2: 121-124.
11. Zhang Y., Shao J., Li F., Xu X. Factors in gestational diabetes mellitus predicting the needs for insulin therapy. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology.* 2016; Article ID 4858976. 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4858976>
12. Roy S., Sherman A., Monari-Sparks M., Schweiker O., Jain N., Sims E., et al. Association of comorbid and metabolic factors with optimal control of type 2 diabetes mellitus. *North American Journal of Medical Sciences.* 2016; 8: 31-39.
13. O'Sullivan J.B., Mahan C.M. Criteria for Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278.
14. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: 25 February 2015.nice.org.uk/guidance/ng3.
15. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy. 2013.
16. Rasmussen K. M., Yaktine A. L. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines: *The National Academy Press;* 2009.
17. Daniel D., Hardigan P., Bray N., Penzell D., Savu C. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: A retrospective chart review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2015; 3 (5):260-269.
18. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Safflas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122: 643-651. doi: 10.1111/1471-0528.13261 [PubMed]
19. Wilson D.E., Hata A., Kwong L.K. et al. (1993) Mutations in exon 3 of the lipoprotein lipase gene segregating in a family with hypertriglyceridemia, pancreatitis, and non-insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.*, 92: 203-211.
20. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Ожирение и метаболизм.* 2013;1.
21. Mahesanl A.M., Ogunyemi D., Kim E., Paul A.B. Insulin resistance in pregnancy is correlated with decreased insulin receptor gene expression in omental adipose: insulin sensitivity and adipose tissue gene expression in normal pregnancy. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2016; 6: 100-111. Published Online in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/jdm>. <http://dx.doi.org/10.4236/jdm.2016.61011>
22. Au C.P., Raynes-Greenow C.H., Turner R. M., Carberry A. E., Jeffery H. E. Antenatal management of gestational diabetes mellitus can improve neonatal outcomes. *Midwifery.*2016; 34:66-71.
23. Shin Y.K., Sharma A.J., Callaghan W.M. Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24(6): 376-381. doi:10.1097/GCO.0b013e328359f0f4.
24. Vasudevan C., Renfrew M., McGuire W. Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96, pp. 378-382.
25. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutrition Reviews.* 2013, V 71, suppl 1, pp. 18-25.
26. Persson M., Cnattingius S., Villamor E., Soderling J., Bjorn P., Stephansson O., et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ* 2017; 357: j2563
27. Brite J., Laughon S.K., Troendle J., Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38(6): 878-882.
28. Forthun I., Wilcox A.J., Strandberg-Larsen K., Moster D., Nohr E.A., Lie R.T. Maternal prepregnancy BMI and risk of cerebral palsy in offspring. *Pediatrics.* 2016; 138(4): 1-9.
29. Гафарова Е.А. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности. *Практическая медицина.* 2014;3:41-44.
30. Попова П.В., Дронова А.В., Садыкова Э.Р., Паркин М.П., Бальякова М.В., Николаева А.В. и др. Оценка соответствия гликемии натощак при первом обращении по беременности и результатов глюкозотолерантного теста при диагностике гестационного сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии.* 2014;5:9-14. doi: 10.14341/probl20146059-14.
31. Coustan D.R. *Diagnosis of gestational diabetes.* ISSN: 0036-5513 (Print) 1502-7686 (Online) *Journal homepage: Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2014; 74: 27-33 <http://www.tandfonline.com/loi/iclb20>.
32. Петрухин В.А., Бурдумкулова Ф.Ф. Гестационный

- сахарный диабет. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1:48-51.
33. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*.
  34. Claesson R., Claes I., Shaata N., Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.002>
  35. Ignell C., Ekelund M., Anderberg E., Berntorp K., Model for individual prediction of diabetes up to 5 years after gestational diabetes mellitus, *Springer Plus* 2016;5: 318.
  36. Liu H., Zhang S., Wang L. et al., Fasting and 2-hour plasma glucose, and HbA1c in pregnancy and the postpartum risk of diabetes among Chinese women with gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016; 112: 30–36.
  37. McIntyre D., Sacks D.A., Barbour L.A., Feig D.S., Catalano P.M. Issues With the Diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:53–54. DOI: 10.2337/dc15-1887.
  38. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *AHRQ* 2012; 12(13):
  39. Shefali A.K., Kavitha M., Deepa R., Mohan V. Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetes women in comparison to non-diabetic women. *Prospective study in Asian and Indian mothers. JAPI*, 2006; 54:613-618.
  40. Gmagma P First trimester glyated haemoglobin and placental peptides as markers of gestational diabetes: A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the award of philosophy in chemical pathology. Kumasi. 2016
  41. Bhavadharini B., Mahalakshmi M.M., Deepa M., Harish R., Malanda B., Kayal A. et al. Elevated glyated hemoglobin predicts macrosomia among Asian Indian pregnant women (WINGS-9). *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016. Downloaded free from <http://www.ijem.in> on Wednesday, December 21, 2016, IP: 27.62.19.90
  42. Тимошина И.В. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с избыточной массой тела и ожирением: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2016.
  43. Zhang C., Rawal S., Chong Y.S. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetology*. 2016; 59: 1385-1390.
  44. Wang C., Yang H. Diagnosis, prevention and management of gestational diabetes mellitus. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.11.004>. [www.keaipublishing.com/en/journals/cdtm/www.cdtm.org](http://www.keaipublishing.com/en/journals/cdtm/www.cdtm.org)
  45. Hod M., Kapur A., Sacks D.A., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G.C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131 (3):173-211.
  46. Григорьева Н.А., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Динамические сдвиги липидного спектра крови при неосложненном течении беременности у пациенток активного репродуктивного возраста. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 9: 137-138.
  47. Yuen L., Wong V.W. Gestational diabetes mellitus: challenges for different ethnic groups. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6:1024-1032.
  48. Syngelaki A., Pastides A., Kotecha R., Wright A., Akolekar R., Nicolaides K. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther* 2015;38:14–21. DOI: 10.1159/000369970.
  49. World Health Organization Global Database on BMI [<http://apps.who.int/bmi>].
  50. Дедов И. И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т. Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012; 4: 4–10.
  51. Каширина Е.Ж., Гераус А.Ю., Брызгалова С.М., Филатова Т.В., Лукашевич Г.Г. Актуальность непрерывного мониторинга гликемии у беременных с факторами риска гестационного сахарного диабета. *Актуальные вопросы медицины реанимация-гинекология – хирургия*. 2014г 102-108.
  52. Дорофейков В.В., Андросова Н.Е. О диагностике и лабораторном контроле гестационного сахарного диабета в России. Взгляд авторов и дискуссионные вопросы. *Журнал Акушерства и женских болезней*. 2014; 4:98-103.
  53. Boriboonhirunsarn D., Waiyanikorn R. Emergency cesarean section rate between women with gestational diabetes and normal pregnant women. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016; 55: 64-67.
  54. American diabetes association. *Standards of medical care in diabetes—2017. The Journal of clinical and applied research and education*. 2017; 40:51-131. [www.Diabetes.org/Diabetescare](http://www.Diabetes.org/Diabetescare).
  55. Goueslard K., Cottenet J., Mariet A.S., Giroud M., Cottin Y., Petit J.M. et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 15. DOI 10.1186/s12933-016-0338-0
  56. Bain E., Crane M., Tieu J., Han S., Crowther C.A., Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD010443. DOI: 10.1002/14651858.CD010443.pub2.
  57. Han S., Crowther C.A., Middleton P., Heatley E. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus (Review). Copyright © 2013. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.